

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-211078

(43)Date of publication of application : 03.08.1992

(51)Int.Cl.

C07D401/06  
A61K 31/44  
A61K 31/505  
C07D403/06

(21)Application number : 03-031977

(71)Applicant : PFIZER INC

(22)Date of filing : 31.01.1991

(72)Inventor : RAY STEPHEN J  
RICHARDSON KENNETH

(30)Priority

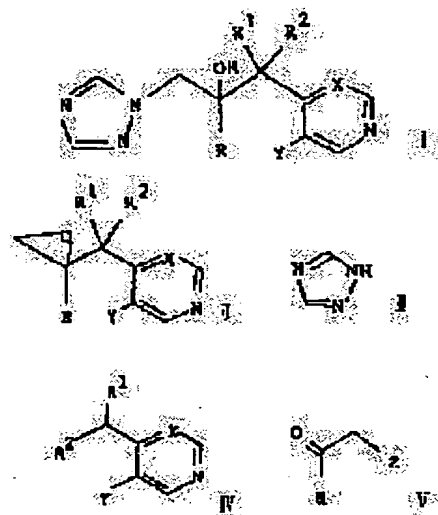
Priority number : 90 9002375 Priority date : 02.02.1990 Priority country : GB

## (54) TRIAZOLE ANTIFUNGAL AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a triazole series fungicidal agent useful in the treatment or prophylaxis of animals infected with Eumycetes, exhibiting high level of fungicidal activity against Candida, Trichophyton, Microsporum or Epidermophyton.

CONSTITUTION: A compound of formula I (R is phenyl substd. by halo or -CF<sub>3</sub>; R<sub>1</sub> is 1-4C alkyl; R<sub>2</sub> is H or R<sub>1</sub>; X is N or CH; Y is F or Cl) or its salt, e.g. 2R,3S-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(3-fluoropyridin-4-yl)-1-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol. The compound is obtained by reacting an epoxide of formula II with a base salt of a 1H-1,2,4-triazole of formula III in an organic solvent such as THF at room temperature-100° C. The compound of formula II is obtained by deprotonation of a compound of formula IV in the presence of a base such as lithium diisopropylamide, followed by the reaction of the resultant intermediate with a compound of formula V (Z is Cl, Br, etc.).



## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2625584号

(45) 発行日 平成9年(1997)7月2日

(24) 登録日 平成9年(1997)4月11日

(51) IntCl. <sup>9</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/06	2 4 9		C 0 7 D 401/06	2 4 9
A 6 1 K 31/44	A D Z		A 6 1 K 31/44	A D Z
31/505			31/505	
C 0 7 D 403/06	2 3 9		C 0 7 D 403/06	2 3 9

請求項の数18(全 22 頁)

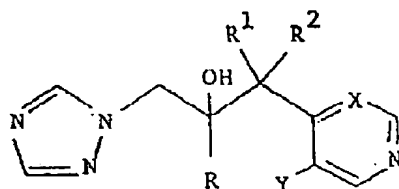
(21) 出願番号	特願平3-31977	(73) 特許権者	390039402 ファイザー・インコーポレイテッド P F I Z E R I N C O R P O R A T E D. アメリカ合衆国ニューヨーク州 ニュー ヨーク、イースト・フォーティセカン ド・ストリート 235
(22) 出願日	平成3年(1991)1月31日	(72) 発明者	ステイブン・ジェイムズ・レイ イギリス国、ケント、デイル、キング スダウン、エドワード・ロード、"トレ ミザリー" (番地なし)
(65) 公開番号	特開平4-211078	(72) 発明者	ケネス・リチャードソン イギリス国、ケント、パーチントン、グ レナム・ロード、12
(43) 公開日	平成4年(1992)8月3日	(74) 代理人	弁理士 川口 義雄 (外2名)
(31) 優先権主張番号	9 0 0 2 3 7 5 . 5		
(32) 優先日	1990年2月2日		
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)	審査官	富永 保

(54) 【発明の名称】 トリアゾール系抗真菌薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式

【化1】



--- (I)

(式中、Rはハロ、 $-CF_3$  及び $-OCF_3$  からそれぞれ独立に選択される1~3個の置換基により置換されたフェニルであり、  
 $R^1$  は $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、

$R^2$  はH又は $C_1 \sim C_4$  アルキルであり、  
 XはCH又はNであり、  
 YはF又はC1である) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項2】 Rが1又は2個のハロ置換基により置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 Rがフルオロ及びクロロからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基により置換されたフェニルである、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 Rが2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル又は2,4-ジクロロフェニルである、請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 Rが2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル又は2,4-ジクロロフェニルである、請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 R<sup>1</sup> がメチルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】 R<sup>2</sup> がH又はメチルである、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

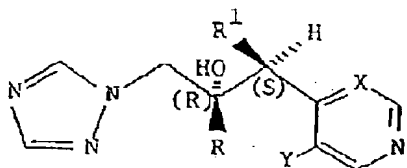
【請求項8】 R<sup>2</sup> がHである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】 XがNである、請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項10】 YがFである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】 R<sup>2</sup> がHであって、2R, 3S-立体配置、即ち

【化2】



20

30

を有する、請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項12】 2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、

2R, 3S-2-(2-クロロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、

2R, 3S-2-(2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、

2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、若しくは

2R, 3S-2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール又はその薬学的に許容し得る塩。

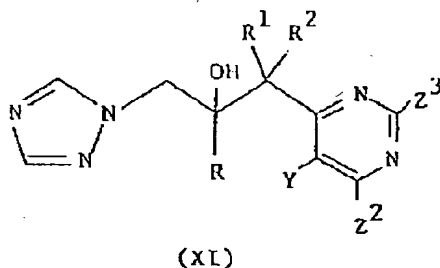
【請求項13】 薬学的に許容し得る希釈剤又はキャリアーと共に、請求項1～12のいずれか一項に記載の式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩を含む、真菌感染処置用医薬組成物。

【請求項14】 式(I)の化合物がシクロデキストリンのヒドロキシルキル誘導体と錯体を形成する、請求項13に記載の真菌感染処置用医薬組成物。

【請求項15】 前記ヒドロキシルキル誘導体がヒドロキシプロピル誘導体であり、前記シクロデキストリンがα-又はβ-シクロデキストリンである、請求項14に記載の真菌感染処置用医薬組成物。

【請求項16】 式

【化3】



(XL)

(式中、R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 及びYは請求項1の定義と同様であり、Z<sup>2</sup> 及びZ<sup>3</sup> はそれぞれH及び還元により選択的に除き得る基から独立に選択される。但し、Z<sup>2</sup> とZ<sup>3</sup> は同時にHではあり得ない。)の化合物。

【請求項17】 還元により選択的に除き得る基がハロ

である、請求項16に記載の化合物。

【請求項18】 Z<sup>2</sup> がクロロでありZ<sup>3</sup> がHである、請求項17に記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】 本発明は抗真菌活性を有するトリアゾール

50

誘導体に係る。

【0002】更に詳しくは、本発明は、人間を含めて動物の真菌感染の処置に有用な2-アリアルール-3-(3-ハロピリジン-4-イル又は5-ハロピリジン-4-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)アルカン-2-オール誘導体に係る。

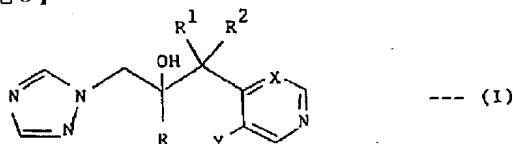
【0003】本発明の化合物は、本発明者らの特開平2-104583 (EP-A-0357241号)に上位概念として多少開示されているが、本明細書に詳細に説明又は例示されているものは皆無である。

【0004】本発明の化合物は、特にコウジカビ(*Aspergillus*)属菌類に対し、驚くべき高水準の抗真菌活性を有し、それは長い半減期( $t_{1/2}$ 値)をもたらす予想外に良好な薬物力学的性質に帰し得ることが、今回発見された。

【0005】本発明は、式

【0006】

【化5】



の抗真菌薬及びその薬学的に許容し得る塩を提供する。式中、Rはハロ、 $-CF_3$ 及び $-OCF_3$ からそれぞれ独立に選択される1~3個の置換基により置換されたフェニルであり、 $R^1$ は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 $R^2$ はH又は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、XはCH又はNであり、YはF又はClである。

【0007】式(I)の化合物の前記定義中、ハロはF、Cl、Br又はIであって、 $C_3$ 及び $C_4$ は直鎖又は分枝鎖であり得る。好ましいアルキル基はメチル及びエチルである。

【0008】Rの例に含まれるのは、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2-ブロモフェニル、2-ヨードフェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2, 4-ジクロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、2, 4, 6-トリフルオロフェニル、4-プロモ-2, 5-ジフルオロフェニル及び2-トリフルオロメトキシフェニルである。

【0009】Rは好ましくは1~3個のハロ置換基により、更に好ましくは1又は2個のハロ置換基により置換されたフェニルである。Rはフルオロ及びクロロからそれぞれ独立に選択される1又は2個の置換基により置換されたフェニルであることがなお一層好ましい。

【0010】Rの好ましい個々の実施態様には2-フル

オロフェニル、4-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル及び2, 4-ジクロロフェニルが挙げられる。もっとも好ましいRは2-フルオロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2-クロロフェニル又は2, 4-ジクロロフェニルである。

【0011】 $R^1$ はメチルが好ましい。

【0012】 $R^2$ はH又はメチルが好ましい。 $R^2$ はHがもっとも好ましい。

【0013】 $R^1$ はメチルであり、 $R^2$ はH又はメチルであるのが好ましい。 $R^1$ がメチルであり、 $R^2$ がHであるのがもっとも好ましい。

【0014】XはNが好ましい。

【0015】YはFが好ましい。

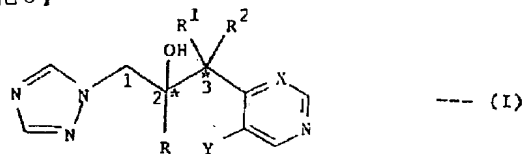
【0016】式(I)の化合物の薬学的に許容し得る塩には、たとえば塩化水素酸塩、臭化水素酸塩、沃化水素酸塩、硫酸塩若しくは重硫酸塩、磷酸塩若しくは磷酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、くえん酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩及びp-トルエンスルホン酸塩のような非毒性塩を形成する酸から形成される酸付加塩が含まれる。適当な医薬用塩類に関する総説についてはBerge等、J. Pharm. Sci., **66**, 1~19(1977)参照。

【0017】 $R^1$ が $R^2$ と同じ場合、式(I)の化合物をキラル中心を1個含み、従って一對の鏡像異性体(ラセミ化合物)として存在する。

【0018】 $R^1$ と $R^2$ が異なる場合、式(I)の化合物はキラル中心(\*)を少なくとも2個含み、従って少くとも2個のジアステレオ異性体対の鏡像異性体、即ち

【0019】

【化6】



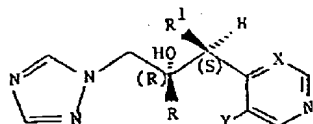
として存在する。

【0020】本発明には、式(I)の化合物の個々の立体異性体が、その混合物と共に含まれる。ジアステレオ異性体の分離は慣用技術により、たとえば式(I)の化合物又はその適当な塩若しくは誘導体のジアステレオ異性体混合物の分別結晶、クロマトグラフィー又はH. P. L. C. によって達成し得る。式(I)の化合物の個々の鏡像異性体は対応する光学的に純粋な中間体から、又は適当なキラル保持体を使用するラセミ化合物のH. P. L. C. によるか若しくはラセミ化合物の適当な光学活性の酸、たとえば1R-(-)-又は1S-(+)-10-ショウノウスルホン酸との反応により形成されるジアステレオ異性体塩の分別結晶によるかのいずれかの分割によっても製造し得る。

【0021】式(I)の好ましい化合物は、 $R^2$ がHである場合2R, 3S-立体配置を有する。即ち

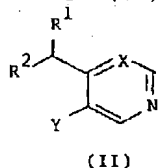
【0022】

【化7】



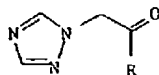
図式 1

本発明の化合物の特に好ましい個々の実施態様は2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、2R, 3S-2-(2-クロロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-



1)塩基、溶媒

2)



式(I)の化合物

式中、R,  $R^1$ ,  $R^2$ , X及びYは式(I)の化合物についての定義と同様である。

【0025】典型的手順としては、式(II)の化合物を約1当量の適当な塩基、たとえばリチウムジイソプロピルアミド、又はナトリウム若しくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加により脱プロトン化し、得られる塩(好ましくはリチウム、ナトリウム又はカリウムの塩)をその場で式(III)のケトンと反応させる。反応は典型的には適当な有機溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、トルエン又はジエチルエーテルの中で、不活性雰囲気、たとえば窒素又はアルゴンの下に、 $-80^{\circ}\text{C}$  ~  $-50^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは $-70^{\circ}\text{C}$  ~  $-60^{\circ}\text{C}$ で実施する。

【0026】式(II)の出発物は公知化合物(たとえばD. L. Comins等、Heterocycles, 22,339(1984)参照)であるか、又は文献の先例による慣用手順により製造し得るかのいずれかである。式(III)の出発物は公知化合物(たとえばEP-A-44605号、EP-A-69442号又はGB-A-1464224号参照)であるか、又はそれについての記載と同様な方法により製造し得るかのいずれかである。

【0027】2) 式(I)の化合物はすべて図式2に示すようにしても製造し得る：

【0028】

【化9】

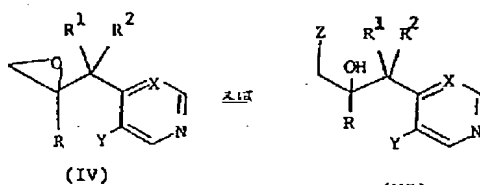
1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、2R, 3S-2-(2-フルオロフェニル)-3-(3-フルオロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール及び2R, 3S-2-(2,4-ジクロロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール並びにその薬学的に許容し得る塩である。

【0023】本発明の提供する式(I)の化合物は次の方法によって製造し得る：1) 式(I)の化合物はすべて図式1が示すようにして製造し得る。

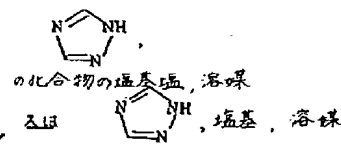
【0024】

【化8】

図式 2



式：



式(I)の化合物

式中、R,  $R^1$ ,  $R^2$ , X及びYは式(I)の化合物についての定義と同様でありZは適当な離脱基、たとえばクロロ、ブロモ又は $\text{C}_1 \sim \text{C}_4$ アルカンスルホニルオキシ(たとえばメタンスルホニルオキシ)である。

【0029】1H-1,2,4-トリアゾールの適当な塩基塩の例はアルカリ金属、好ましくはナトリウム及びカリウム、並びにテトラアルキルアンモニウム、好まし

くはテトラ-*n*-ブチルアンモニウム (US-A- 425 9505号参照) の塩である。

【0030】反応は式(IV)のエポキシドを出発物として使用して実施するのが好ましい。この方法で式(VI)の化合物を使用する場合、反応機構の見地からすると、式(V)の対応するエポキシドが少なくとも一部反応条件下でその場で形成されていることがありうる。従ってこの意味で、この方法は式(IV)のエポキシドを出発物として利用する方法と同様である。

【0031】1H-1, 2, 4-トリアゾールの塩基塩を使用する場合は、典型的には適当な有機溶媒、たとえばN, N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフランの中で、室温から 100℃までで反応を実施する。1H-1, 2, 4-トリアゾールのナトリウム塩を使用する

場合は約60℃が好ましく、対応するテトラ-*n*-ブチルアンモニウム塩を使用する場合は室温付近が好ましい。

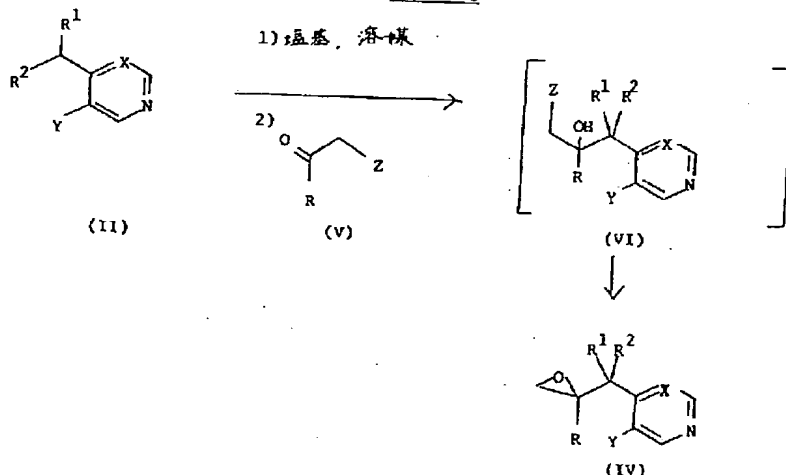
【0032】これらに代え、適当な塩基、たとえばNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>又はK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>を追加して存在させ、1H-1, 2, 4-トリアゾールを使用し、好ましくは適当な溶媒、たとえばN, N-ジメチルホルムアミド、メタノール又は水性アセトンの中で50° ~100 °Cで反応を実施し得る。

【0033】式(IV)及び(VI)の中間体は図式3及び4に示す次の方法により総括されるような慣用方法によって製造し得る：

【0034】

【化10】

図式3



式中、R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X及びYは式(I)の化合物についての定義と同様であり、Zは離脱基、好ましくはCl又はBrである。

【0035】典型的手順としては、約1当量の適当な塩基、たとえばリチウムジイソプロピルアミド、又はナトリウム若しくはカリウムビス(トリメチルシリル)アミドの添加により式(II)の化合物を脱プロトン化し、得られる有機金属中間体をそのまま式(V)の化合物と反応させる。反応は適当な有機溶媒、たとえばテトラヒドロフラン、トルエン又はジエチルエーテルの中で、不活性雰

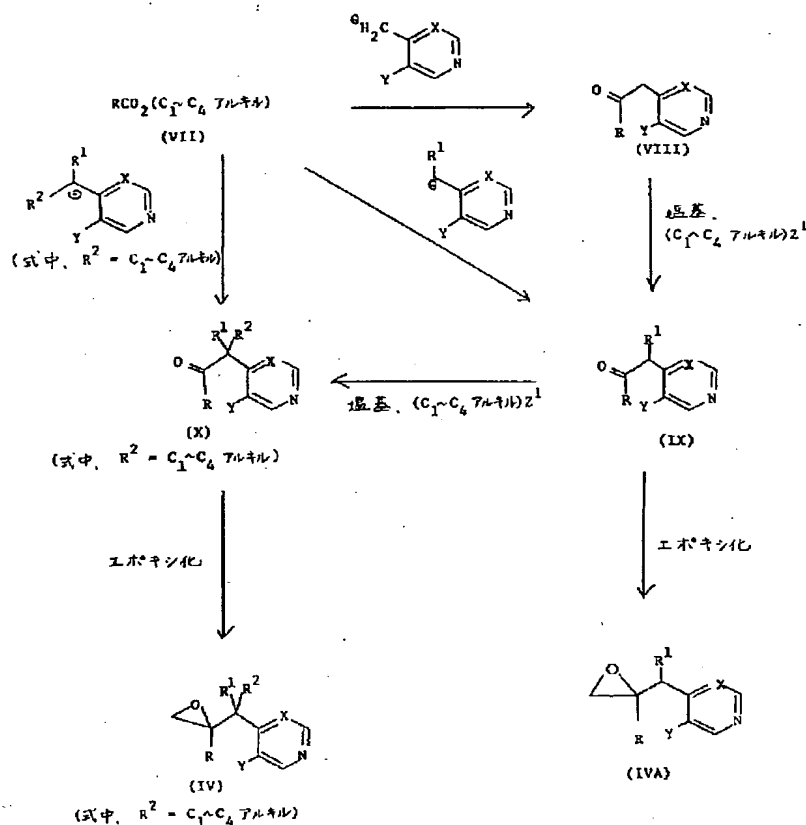
囲気、たとえば窒素又はアルゴンの下に、典型的には-80° ~-50℃で、好ましくは約-70℃で実施される。形成される式(VI)の化合物は単離する必要はなく、一般的には高温、たとえば室温で攪拌していると、その場で環化されて、式(IV)のエポキシドを生じる。

【0036】式(VI)の化合物は、Zがクロロ又はブロモである場合、無水条件下に式(IV)のエポキシドを適宜のハロゲン化水素と反応させることによって製造し得る。

【0037】

【化11】

図 式 4

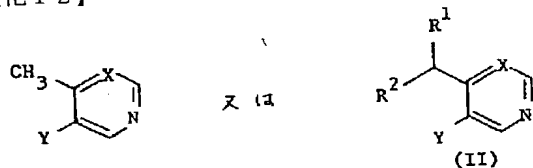


式中、 $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $X$ 及び $Y$ は式(I)の化合物についての定義と同様であり、 $Z^1$ は適当な離脱基、たとえば $Cl$ 、 $Br$ 、 $I$ 又はメタンスルホニルオキシである。

【0038】典型的手順としては、約1当量の適当な塩基、たとえばリチウムジイソプロピルアミド又はナトリウムビス(トリメチルシリル)アミドを用いて、適切には式

【0039】

【化12】



の化合物の脱プロトン化により誘導される有機金属中間体との反応によって、式(VII)のエステルから、式(VIII)、(IX)又は(X)の化合物を直接製造する。反応は典型的には $-80^\circ \sim -50^\circ C$ 、好ましくは約 $-70^\circ C$ で、適当な有機溶媒、たとえばテトラヒドロフラン又はジエチルエーテルの中で不活性雰囲気、たとえば窒

素又はアルゴンの下に実施される。

【0040】代りに、式(IX)又は(X)の化合物は、それぞれ式(VIII)又は(IX)の化合物を約1当量の適当な塩基、たとえば水酸化ナトリウムと反応させ、次いで生じるカルボアニオンをその場で適当なアルキル化剤を用いてアルキル化することによって製造し得る。反応は典型的には適当な有機溶媒、たとえば $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミドの中で $0^\circ C$ から室温までで実施される。式(VII)又は(IX)の化合物のアルキル化は、相間移動条件、たとえば $NaOH / [CH_3(CH_2)_3]_4N^+HSO_4^- / H_2O / CHCl_3 / (C_1 \sim C_4 \text{ アルキル})Z^1$  (式中、 $Z^1$ はヨードが好ましい)を使用して、 $0^\circ C$ から室温まで、典型的には室温で実行するのが好ましい。

【0041】式(IX)又は(X)のケトンのエポキシ化は慣用方法を使用し、たとえばジメチルオキソスルホニウムメチリド (たとえばJ. A. C. S. [1965], 87, 1353参照) 又はクロロメチルリチウム (たとえばTet. Lett. [1986], 795参照) を使用して実行される。

【0042】3) 式(I)の化合物で $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 及び $Y$ が式(I)の化合物についての定義と同様であり $X$ が $N$ である場合は、図式5に示されるようにして製造し得

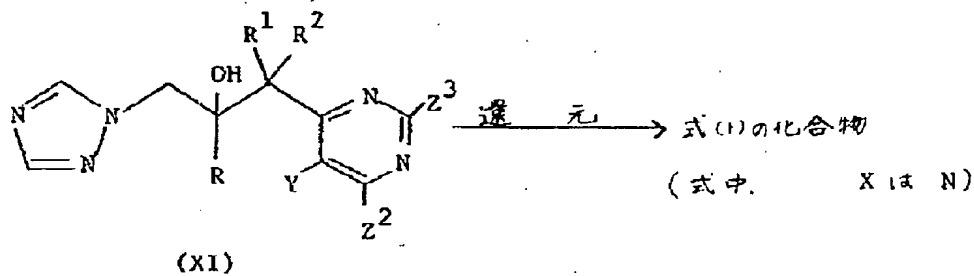


る：

【0043】

【化13】

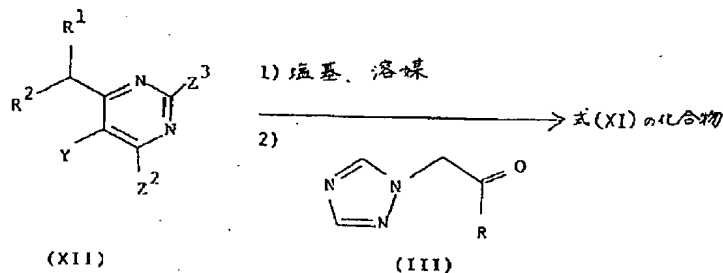
図式5



式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは式(I)の化合物についての定義と同様であり、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>はそれぞれ独立にH及び還元により選択的に除き得る基から選択される。但し、Z<sup>2</sup>とZ<sup>3</sup>は同時にHではあり得ない。Z<sup>2</sup>が還元により選択的に除去し得る基であって、Z<sup>3</sup>がHであるのが好ましい。前記選択的に除き得る基はハロ(F、Cl、Br又はIと定義する)が好ましく、クロロがもっとも好ましい。選択的に除き得る基でハロ以外のものとしては、メチルチオ、メルカプト、トリフレート(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)が挙げられる。これらはいずれも本願発明当時、当該技術分野で選択的に除き得る基として周知となっていたものである。

【0044】前記の基がハロ、好ましくはクロロである

図式6



式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは式(I)の化合物についての定義と同様であり、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の一方はHであり他方は還元により選択的に除去し得る基である。反応は方法(1)の記載と同様な手順により実施し得る。式(XI)の中間体で、Z<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の一方がHであり他方が還元により選択的に除去し得る基である場合、方法(2)の記載と類似の手順によっても製造し得る。

【0047】式(XII)の出発物は後記の製造例に示した

場合、好ましい還元方法は水素化分解である。典型的手順としては、適当な触媒、たとえばパラジウム炭、及び適当な溶媒、たとえばエタノールを使用し、場合により追加の適当な塩基、たとえば酢酸ナトリウムの存在下に、式(XI)の化合物を水素化分解に付する。反応は室温から溶媒の還流温度までで1~5気圧(100kPa~500kPa)の圧力で実施し得るが、一般には室温と大気圧の付近で満足に進行する。

【0045】式(XI)の中間体でZ<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>の一方がHであり、他方が還元により選択的に除去し得る基である場合、図式6に示すようにして簡便に製造し得る：

【0046】

【化14】

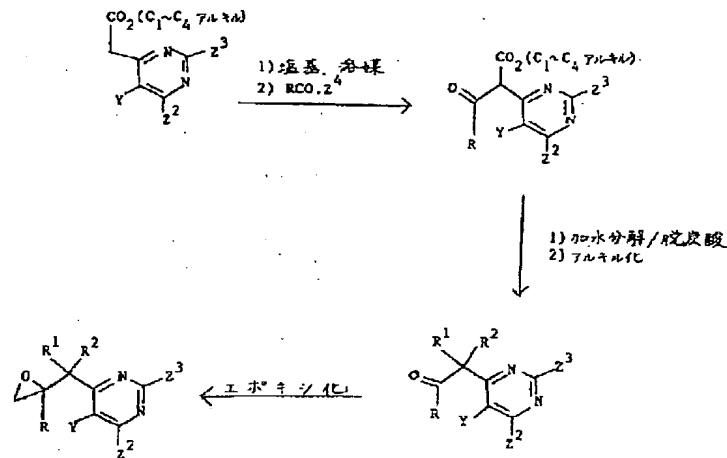
ような慣用手順により製造し得る。

【0048】式(XI)の中間体でZ<sup>2</sup>及びZ<sup>3</sup>がそれぞれ還元により選択的に除去し得る基である場合、方法(2)の記載と類似の手順により、製造し得る。使用される適切なエポキシド出発物は図式7に示すように慣用の手順を使用して製造し得る：

【0049】

【化15】

図 式 7



式中、R、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び Y は式(I) の化合物についての定義と同様であり、Z<sup>2</sup> 及び Z<sup>3</sup> はそれぞれ還元により選択的に除去し得る基であり、Z<sup>4</sup> はクロロ又は C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub> アルコキシである。

【0050】すべての前記反応は慣用のものであり、その実施のための適切な試薬及び反応条件並びに所望の生成物を単離するための手順は、文献の先例により、かつ本明細書の実施例の参照により、当業者に充分理解されよう。

【0051】薬学的に許容し得る酸付加塩は、遊離塩基と所望の酸を含有する溶液を一緒に混合することにより容易に製造される。塩は一般に溶液から沈澱し、濾過により集められるか、又は溶媒の蒸発により回収される。

【0052】式(I) の化合物及びその塩は抗真菌薬であり、ヒトを含めて動物の真菌感染症の治療又は予防的処置に有用である。たとえば、中でもカンジダ(*Candida*)、白癬菌(*Trichophyton*)、小孢子菌(*Microsporum*) 若しくは表皮菌(*Epidermophyton*) 属の菌種に起因するヒトの局所性真菌感染症、又はカンジダアルビカンズ(*Candida albicans*)に起因する粘膜感染症(たとえば口腔及び陰カンジダ症)の治療に有用である。それらは、たとえばカンジダ(*Candida*) (たとえばカンジダアルビカンズ(*Candida albicans*))、クリプトコッカスネオホルマンズ(*Cryptococcus neoformans*)、アスペルギルスフラブス(*Aspergillus flavus*)、アスペルギルスフミガーツス(*Aspergillus fumigatus*)、コクシジオイデス(*Coccidioides*)、パラコクシジオイデス(*Paracoccidioides*)、ヒストプラスマ(*Histoplasma*) 又はブラストミセス(*Blastomycetes*) の菌種に起因する全身性真菌感染症の治療にも使用できる。

【0053】本発明の化合物は臨床的に重要なコウジカビ(*Aspergillus*) 属菌類に対して予想外に良好な活性を有することが見出された。これは主として長い半減期(t<sub>1/2</sub> 値)をもたらす予想外に良好な薬物動力学的性

質に帰し得る。

【0054】化合物の抗真菌活性のインビトロ評価は最小発育阻止濃度(m.i.c.)を測定することにより実施できる。それは適当な培地において、特定の微生物の発育が起り得ない被検化合物の濃度である。実際には、それぞれ被検化合物を特定濃度で存在させた寒天平板の系列に、たとえばカンジダアルビカンズの標準培養物を接種し、次いで各平板を37℃で48時間温置する。次いで菌の発育の有無について平板を調べ、適切なm.i.c.を記録する。この種の試験に使用される他の微生物にはアスペルギルスフミガーツス、白癬菌属、小胞菌属、エピデルモフィトンフロコソスム(*Epidermophyton floccosum*)、コクシジオイデスイミチス(*Coccidioides immitis*)及びトルロプシスグラブラータ(*Torulopsis glabrata*)を含めることができる。

【0055】化合物のインビボ評価は、たとえばカンジダアルビカンズ又はアスペルギルスフミガーツスの菌株を接種したマウスについて、腹腔内若しくは静脈内注射によるか又は経口により一連の用量を投与して実施することができる。活性はマウスの非処理集団が死亡した後も生存している処理集団のマウスの数に基づく。化合物が感染による致死を50%防御するような用量水準(PD<sub>50</sub>)を記録する。コウジカビ属感染モデルについては、所定用量の投与で感染症が治癒したマウスの数によって更に活性の判定が行われる。

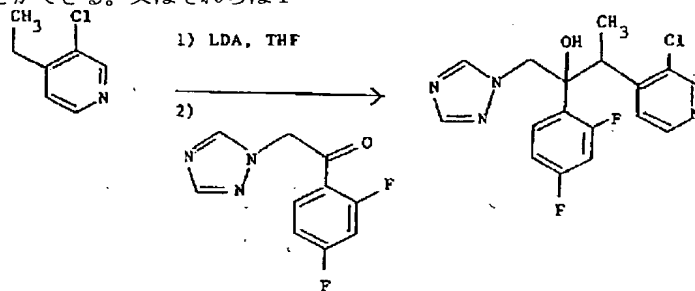
【0056】ヒトの用途には、式(I) の抗真菌性化合物及びその塩を単独で投与できるが、意図する投与経路及び標準製剤手法で用いられる薬学的担体と混和して投与されるのがより一般的である。たとえば、それらはデンブレン若しくは乳糖のような賦形剤を含有する錠剤の形とか、単独若しくは賦形剤と混和したカプセル剤若しくは小卵剤とか、着香料又は着色料を含有するエリキシル剤、水剤または懸濁剤の形にして経口投与できる。それらはたとえば静脈内、筋肉内又は皮下に非経口的に注射

することができる。非経口投与には、他の物質、たとえば血液と等張の溶液を作るのに十分な塩又はブドウ糖を含有し得る滅菌水溶液の形にして使用するのがもっとも良い。

【0057】水性媒質中の式(I)の化合物の溶解度は、適当な医薬組成物の製造中にシクロデキストリンのヒドロキシアシル誘導体との錯形成反応によって改良し得る。使用するシクロデキストリンは $\alpha$ -,  $\beta$ -又は $\gamma$ -シクロデキストリンが好ましく、もっとも好ましいのは $\beta$ -シクロデキストリンである。ヒドロキシアシル誘導体は好ましくはヒドロキシプロピル誘導体である。

【0058】ヒト患者に対する経口又は非経口の投与には、経口又は非経口のいずれの経路でも投与の場合、式(I)の抗真菌性化合物の日用量の水準は0.01~20mg/kg(一回で又は分割して)になろう。よって本化合物の錠剤又はカプセル剤には5mg~0.5gの活性化合物を含有させ、1度に1個又は2個以上投与するのが適当であろう。何れにしても主治医は個別の患者にもっとも適するような実際の用量を決定し、それは特定の患者の年令、体重及び感受性により変化しよう。前記の用量は平均的な場合の例示であり、個別の例ではより高い又はより低い用量の範囲が良いとされる場合があり得るのは当然であって、このようなことは本発明の範囲内にある。

【0059】別な投与法として、式(I)の抗真菌性化合物は薬剤又はペッサリーの形で投与することができ、又はローション剤、水剤、クリーム剤、軟膏剤又は散布剤の形で局所に適用し得る。たとえばそれらはポリエチレングリコール又は流動パラフィンの水性乳濁液から成るクリーム剤に混和することができる。又はそれらは1~



乾燥THF(60ml)中のジイソプロピルアミン(1.01g, 10mmol)の溶液に、-60℃で窒素雰囲気下にヘキサン中のn-ブチルリチウムの1.6M溶液(6.25ml, 10mmol)を滴下して添加した。混合物が-20℃まで温まるままにし、次いで再び-70℃まで冷却して、得られるリチウムジイソプロピルアミド(LDA)(10mmol)の溶液に-70℃で3-クロロ-4-エチルピリジン(D. L. Comins等, Heterocycles, 22, 339(1984))(1.41g, 10mmol)を滴下して添加した。得られる混合物をこの温度で15分間攪拌した後、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン(2.23g, 10mmol)をTHF(15ml)中の

10%の濃度で、要すれば安定剤及び保存剤と一緒に白ろう又は白色ワセリン基剤から成る軟膏に混和することができる。

【0060】このように本発明は、薬学的に許容し得る希釈剤又は担体と一緒に、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩を含む医薬組成物を更に提供する。

【0061】本発明は更にその上、医薬品として、特に抗真菌薬として使用するための、式(I)の化合物又はその薬学的に許容し得る塩若しくは組成物をも提供する。

【0062】本発明は更に抗真菌薬の製造のための式(I)の化合物、又はその薬学的に許容し得る塩若しくは組成物の使用をも提供する。

【0063】本発明は、式(XI)の新規中間体をも提供する。

【0064】

【実施例】以下の実施例により式(I)の化合物の製造法を説明する。以下の実施例又は製造例において述べる鏡像異性体対B、並びに実施例1, 3, 4及び5の生成物(それらの各々において2個の可能な鏡像異性体対のうち1個しか得られなかった)は2R, 3S-及び2S, 3R-鏡像異性体のラセミ混合物であると考えられる。

【0065】

実施例1

3-(3-クロロピリジン-4-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

【0066】

【化16】

溶液として添加した。この混合物を30分かけて室温まで温まるままにし、水(30ml)の添加によって反応を停止し、酢酸エチル(3×60ml)を用いて抽出した。有機抽出物をまとめて硫酸マグネシウム上で乾燥して濾過し、減圧下に濃縮した。標題化合物をシリカ上の「フラッシュ」クロマトグラフィーにより、酢酸エチルで溶出して単離した。生成物を酢酸エチルから再結晶した(収量=0.46g)。融点182~184℃。実測値: C, 55.76; H, 4.15; N, 15.23; C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>ClF<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O理論値: C, 55.98; H, 4.14; N, 15.36%。

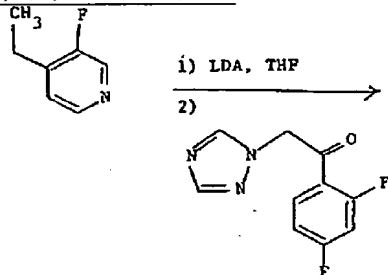
【0067】

実施例2

19

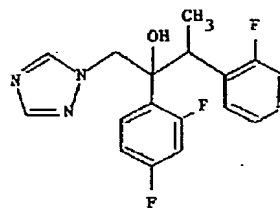
20

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(3-フル  
オロピリジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-  
トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール



【0068】

【化17】



出発物として3-クロロ-4-エチルピリジンの代りに  
4-エチル-3-フルオロピリジン（製造例1参照）を  
使用して、実施例1の記載と同様の方法により反応を実  
施した。粗製反応生成物をシリカ上のカラムクロマトグ  
ラフィーにより溶離剤として酢酸エチルを使用して、適  
当な画分をまとめて蒸発した後、先ず標題化合物の鏡像  
異性体対Aを得た。融点 178~181 °Cは<sup>1</sup>H-NMR分  
光法により特性を測定した。

【0069】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 1.6  
(d, 3H), 3.95 (q, 1H), 4.7及5.15 (AB  
q, 2H), 5.1 (s, 1H (OH)), 6.5 (m, 1  
H), 6.7 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.45  
(t, 1H), 7.8 (s, 1H), 7.95 (s, 1H),  
8.15 (s, 1H), 8.25 (d, 1H) ppm. 適当な画分  
をまとめ蒸発した後、95 : 5 酢酸エチル/メタノールを  
用いて更に溶離することにより、不純な標題化合物、鏡  
像異性体対Bを得た。溶離剤として93 : 7 : 1 ジクロロ  
メタン/メタノール/0.880 アンモニア水を使用してシ  
リカ上のカラムクロマトグラフィーによって更にこれを  
精製した。適当な画分をまとめて蒸発し、ジエチルエー  
テルを用いて摩砕した後、標題化合物の鏡像異性体対  
B、融点 188~9°Cを得た。実測値 : C, 57.63 ; H,  
4.32 ; N, 15.71 ; C<sub>17</sub> H<sub>15</sub> F<sub>3</sub> N<sub>4</sub> O・0.25H<sub>2</sub> O理  
論値 : C, 57.87 ; H, 4.43 ; N, 15.88 %。

【0070】鏡像異性体対Bはキラル保持体 (CHIR  
ACEL (商標) OG) を使用し1 : 1 イソプロパノール  
/ヘキサンを用いて溶離するH. P. L. C. によっ  
て分割した。適当な画分をまとめて蒸発し、分割した個  
々の鏡像異性体を得た。それぞれキラル保持体で汚染し  
ていた。

【0071】不純な鏡像異性体はそれぞれ、溶離剤とし  
てジクロロメタン/メタノール (95 : 5) を使用し、シ  
リカ上でカラムクロマトグラフィーにより更に精製し  
た。適当な画分をまとめて蒸発し、ヘキサン/ジエチル  
エーテルを用いて摩砕した後、精製された個別の鏡像異  
性体を生じた。

【0072】融点 57~59°Cで [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> -59° (c = 1  
mg/mlメタノール中) の鏡像異性体の一つと融点 56~57  
°Cで [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> +57° (c = 1 mg/mlメタノール中) の  
もう一つの鏡像異性体を得た。

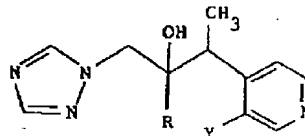
【0073】

実施例3~6

一般式 :

【0074】






【化18】



の下記に表示した化合物を、適当な4-エチル-3-ハ  
ロピリジン及び1-(ハロフェニル)-2-(1H-  
1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタンを出発物  
として使用し、実施例1の記載と同様な方法により製造  
した。






【0075】

【表1】

実施例 番 号	R		融点(°C)	分析結果
3(1)(7)		 (2)	166~167	実測値: C, 58.92; H, 4.85; N, 15.99; C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O 理論値: C, 58.88; H, 4.65; N, 16.16%
4(1)(7)		 (3)	153~155	実測値: C, 59.05; H, 4.84; N, 16.06; C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O 理論値: C, 58.88; H, 4.65; N, 16.16%

【0076】

【表2】

実施例 番 号	R		融点(°C)	分析結果
5(4)(5)		 (3)	156~157	実測値: C, 61.45; H, 4.96; N, 16.85; C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> F <sub>2</sub> N <sub>4</sub> O 理論値: C, 61.81; H, 4.88; N, 16.96%
6(6)		 (2)	鏡像異性体 対 A: - 112~114	実測値: C, 56.06; H, 4.94; N, 15.42; C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O·H <sub>2</sub> O 理論値: C, 55.97; H, 4.97; N, 15.36%
			鏡像異性体 対 B: - 184~185	実測値: C, 59.17; H, 4.63; N, 16.15; C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClFN <sub>4</sub> O 理論値: C, 58.88; H, 4.65; N, 16.16%

(1) 溶離剤として2:1酢酸エチル/ジクロロメタンに続いて酢酸エチルを使用し勾配溶離によりシリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。得られた固体をジエチルエーテルを用いて摩砕して所望の生成物を得た。

【0077】(2) 出発物に関しては実施例1参照。

【0078】(3) 出発物については製造例1参照。

【0079】(4) 溶離剤として2:1酢酸エチル/ジクロロメタンに続いて酢酸エチルを使用し勾配溶離によりシリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。適当な画分をまとめて蒸発し、得られた物を93:7:1ジクロロメタン/メタノール/0.880アンモニア水を溶離剤として使用してシリカ上でカラムクロマトグラフィーによって更に精製した。適当な画分をまとめて蒸発し、残留物をジエチルエーテルを用いて摩砕して所望の生成物

を得た。

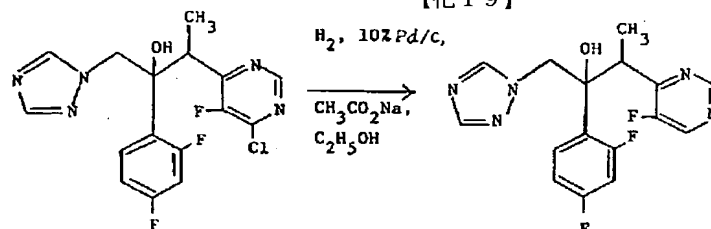
【0080】(5) 得られた鏡像異性体対は、実施例2の記載と同様の方法を使用しH. P. L. C. により分割した。これにより得られた個別の鏡像異性体の一方は融点83~84°Cで $[\alpha]_D^{25} -80^\circ$  (c=1mg/mlメタノール中)であって、他方は融点78~79°Cで $[\alpha]_D^{25} +82^\circ$  (c=1mg/mlメタノール中)であった。

【0081】(6) 溶離剤として80:20:1.5ヘキサン/イソプロパノール/0.880アンモニア水を使用しシリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。適当な画分をまとめて蒸発し、得た物を97:3酢酸エチル/エタノールを溶離剤として使用しシリカ上でカラムクロマトグラフィーにより更に精製した。適当な画分をまとめて蒸発し、分離した鏡像異性体対を得た。鏡像異性体対のそ

れぞれをジエチルエーテルを用いて摩砕して所望の生成物を得た。

【0082】(7) 得られた鏡像異性体対は、実施例2の記載と同様の方法を使用しH. P. L. C. により分割した。

【0083】



エタノール(20ml)中の3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-6-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール鏡像異性体対B(製造例2(iii)参照)(0.307g, 0.8mmol)の溶液を10%パラジウム-炭(30mg)及び酢酸ナトリウム(0.082g, 1mmol)の存在下に大気圧と室温で水素化した。5時間後更に10mgの10%パラジウム-炭を添加して、1時間追加して水素化を続けた。触媒を濾過によって除き、濾液を真空で濃縮した。溶離剤として97:3酢酸エチル/メタノールを使用しシリカ上で残留物を「フラッシュ」クロマトグラフィーに付し、適当な画分をまとめて蒸発し、ジエチルエーテルを用いて摩砕した後、標題化合物の鏡像異性体対B(0.249g, 89%)、融点 127°Cを得た。実測値；C, 55.08 ; H, 4.00 ; N, 19.96 ; C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O理論値：C, 55.01 ; H, 4.01 ; N, 20.05%。

【0085】標題化合物鏡像異性体対B(0.105g, 0.3mmol)の試料及び1R-(+)-10-ショウノウスルホナート(0.07g, mmol)をメタノール(4ml)に溶解し、次いで2時間0°Cに冷却した。生じる結晶性固体を濾過により捕集し、2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール1R-(+)-10-ショウノウスルホナート0.5メタノール(0.06g)、融点 176°C、 $[\alpha]_D^{25} -49.5^\circ$  (C=2mg/mlメタノール中)を得た。実測値：C, 53.09 ; H, 5.36 ; N, 11.43 ; C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S・0.5CH<sub>3</sub>OH理論値：C, 53, 27 ; H, 5.36 ; N, 11.73%。化合物の絶対配置を単結晶X線分析により確認した。

【0086】結晶化の濾液を真空で蒸発しジクロロメタン(10ml)と重炭酸ナトリウム飽和水溶液(5ml)の間で分配した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過して、減圧で濃縮した。残留物と1S-(+)-10-ショウノウスルホナート(0.46g, 0.2mmol)をメタノール(3ml)に溶解し、次いで2時間0°Cに冷却した。結晶性固体を濾過により捕集して2S, 3R-2-(2,4

#### 実施例7

2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

【0084】

【化19】

ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール 1S-(+)-10-ショウノウスルホナート 0.5メタノール(0.052g)、融点 176°C、 $[\alpha]_D^{25} +54.5^\circ$  (C=2mg/ml、メタノール中)を得た。実測値：C, 53.27 ; H, 5.31 ; N, 11.64 ; C<sub>26</sub>H<sub>30</sub>F<sub>3</sub>N<sub>5</sub>S・0.5CH<sub>3</sub>OH理論値：C, 53.27 ; H, 5.36 ; N, 11.73%。

【0087】前記方法により、製造した1R-(+)-10-ショウノウスルホナート塩(1.22g, 2.1mmol)の試料をジクロロメタン(20ml)と重炭酸ナトリウム飽和水溶液(3ml)の間で分配した。有機層を水(5ml)で洗浄し、次いで硫酸マグネシウム上で乾燥して、濾過し真空で蒸発することにより2R, 3S-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール(0.64g)、融点 127°C、 $[\alpha]_D^{25} -62^\circ$  (C=1mg/mlメタノール中)を得た。

【0088】前記方法により製造した1S-(+)-10-ショウノウスルホナート塩(1.17g, 2.0mmol)の試料を、1R-(+)-10-ショウノウスルホナート塩の前記記載と同様な方法によって処理し、2S, 3R-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール(0.63g)、融点 127°C、 $[\alpha]_D^{25} +59.5^\circ$  (C=2mg/ml、メタノール中)を得た。

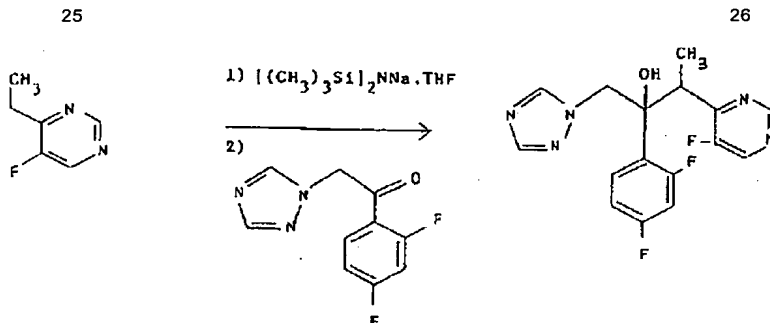
【0089】

#### 実施例8

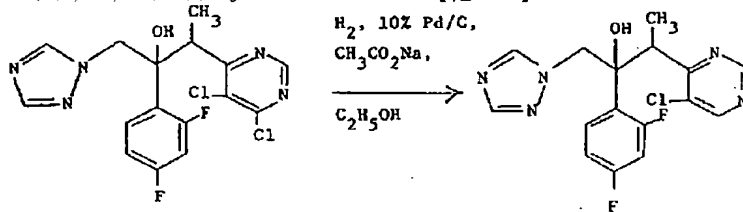
2-(2,4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール、鏡像異性体対B

【0090】

【化20】



THF (200ml) にナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド (79ml の 1.0M THF 溶液) を添加し、溶液を窒素気流中で  $-65^{\circ}\text{C}$  に冷却した。THF (100ml) に 4-エチル-5-フルオロピリミジン (10 g) (製造例 8 参照) を溶液にして 30 分かけて添加した。 $-65^{\circ}\text{C}$  で 3 時間攪拌した後、THF (100ml) に 1-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エタノン (17.7 g) を溶液とし、30 分かけて滴下して希薄なスラリーを処理した。溶液を  $-65^{\circ}\text{C}$  で更に 1 時間攪拌し、次いで酢酸 (20ml) を用いて処理した。 $-20^{\circ}\text{C}$  に加温した後、水 (200ml) で洗浄し有機層を分離して、水相の酢酸エチル (200ml) 逆抽出物と一緒にした。まとめた有機層を減圧下に濃縮して得られる固体をジエチルエーテル (230ml) を用いて摩砕し濾過した。濾液を減圧下に濃縮して 1 : 1 ジエチルエーテル/酢酸エチルを溶離剤としてシリカ上でクロマトグラフィーに付した。標題化合物を含有する画分をまとめ、減圧下に濃縮して、1 : 1 酢酸エチル/ヘキサンを溶離剤としてシリカ上で残留物をクロマトグラフィーに付した。適当な画分をまとめ減圧下に濃縮して、精製された標題化合物 (0.82 g)、融点  $125\sim 127^{\circ}\text{C}$  を得た。実測値 : C, 54.89 ; H, 4.06 ; N, 19.66 ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  理論値 : C, 55.01 ; H, 4.01 ; N, 20.05%。



3-(4, 5-ジクロロピリミジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対 B (製造例 6 (iii) 参照) (0.58 g, 1.46mmol) をエタノール (20ml) の溶液とし、10%パラジウム-炭 (45mg) 及び酢酸ナトリウム (122mg, 1.5mmol) の存在下に大気圧と室温で 7 時間水素化した。次いで濾過により触媒を除き、濾液を減圧下に濃縮した。酢酸エチルを溶離剤として使用しシリカ上で残留物の「フラッシュ」クロマトグラフィーにより、適当な画分をまとめて蒸発した後、標題化合物 (0.35 g, 72%)、融点  $128^{\circ}\text{C}$

## 【0091】

## 実施例 9

2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対 A

3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対 A (製造例 2 (iii) 参照) を出発物として使用し、実施例 7 で使用した方法と同様にして標題化合物を製造した。これにより融点  $137^{\circ}\text{C}$  の生成物を得た。実測値 : C, 54.89 ; H, 4.06 ; N, 19.82 ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}$  理論値 : C, 55.01 ; H, 4.01 ; N, 20.05%。

## 【0092】

## 実施例 10

3-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対 B

## 【0093】

## 【化 2 1】

を得た。実測値 : C, 51.68 ; H, 3.89 ; N, 18.58 ;  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{ClF}_2\text{N}_5\text{O} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$  の理論値 : C, 51.76 ; H, 3.94 ; N, 18.87 %。

## 【0094】

## 実施例 11

3-(5-クロロピリミジン-4-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対 A

出発物として 3-(4, 5-ジクロロピリミジン-6-イル)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-1-






(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール、鏡像異性体対A (製造例6 (iii) 参照) を使用し実施例10で使用方法と同様にして標題化合物を得た。これにより得られたゴム様生成物の特性を<sup>1</sup>H-NMR分光法により測定した。

【0095】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ=1.50 (d, 3H), 4.4 (q, 1H), 4.67及び4.82 (AB q, 2H), 6.35 (s, 1H (OH)), 6.45 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 7.6 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.5 (s, 1H), 8.8 (s, 1H) ppm。

【0096】

#### 実施例12~16

一般式

実施例番号	R	鏡像異性体対	融点(°C)	分析結果
12 <sup>(1)</sup>	 (3)	B	94	実測値: C, 58.17; H, 4.68; N, 21.12; C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O 理論値: C, 58.01; H, 4.53; N, 21.15%.
13 <sup>(2)</sup>	 (3)	A	117	実測値: C, 58.22; H, 4.68; N, 21.01; C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> F <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O 理論値: C, 58.01; H, 4.53; N, 21.15%.
14	 (4)	B	103~104	実測値: C, 55.58; H, 4.30; N, 20.05; C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> O 理論値: C, 55.26; H, 4.35; N, 20.14%.
15	 (4)	A	121~122	実測値: C, 55.53; H, 4.25; N, 20.16; C <sub>16</sub> H <sub>15</sub> ClFN <sub>5</sub> O 理論値: C, 55.26; H, 4.35; N, 20.14%.
16 <sup>(6)</sup>	 (5)	B	150~152	実測値: C, 50.23; H, 3.61; N, 18.13; C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O 理論値: C, 50.28; H, 3.69; N, 18.32%.

(1) 溶離剤として96:4酢酸エチル/メタノールを使用し、シリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。

【0099】(2) 溶離剤としてイソブチルメチルケトンを使用しシリカ上でカラムクロマトグラフィーを実施した。

【0100】(3) 出発物については製造例3参照。

【0101】(4) 出発物については製造例4参照。

【0102】(5) 出発物については製造例5参照。

【0103】(6) 得られた鏡像異性体対は、実施例2に記載の方法と同様にしてH. P. L. C. により分割した。

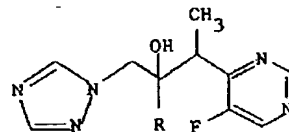
【0104】

#### 実施例17

2R, 3S-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-

【0097】

【化22】



の下記に表示した化合物を、適当な2-アリール-3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-6-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オールを出発物として、実施例10に記載の方法と同様にして製造した。

【0098】

【表3】

オール及びヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンの食塩水溶液

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン (モル置換率0.41, 1g) を10mlメスフラスコに入れて蒸留水 (約7ml) に溶解した。塩化ナトリウム(90mg)を添加して溶液中に溶解し、蒸留水を用いて体積を10mlとした。得られる溶液をバイアル中で2R, 3S-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-3-(5-フルオロピリミジン-4-イル)-1-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール(100mg) (実施例7参照) に添加して、混合物を15分間音波処理し、次いで2日間バイアルの機械的回転により更に混合した。次いでヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン(200mg)を更に添加し、バイアルの機械的回転により混合物の混合を1時間行つて標題溶液を得た。

【0105】以下の製造例は実施例に使用した幾つかの



新規な出発物の製造を例示する。

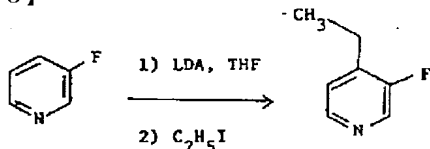
【0106】

製造例1

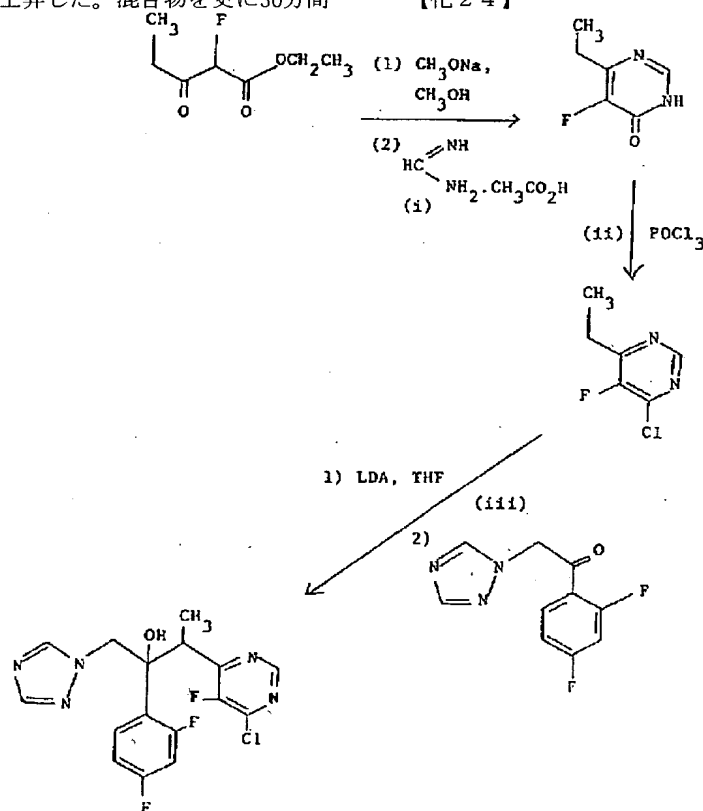
4-エチル-3-フルオロピリジン

【0107】

【化23】



乾燥THF(400ml)へのLDA(200mmol)の溶液(実施例1に使用の方法と同様にして製造した)を $-70^{\circ}\text{C}$ で攪拌し、窒素雰囲気中で3-フルオロピリジン(20g, 200mmol)を滴下して添加した。30分後この温度で反応液に沃化エチル(60g, 370mmol)を滴下して添加した。混合物が $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-5^{\circ}\text{C}$ に徐々に昇温すると、発熱が起って温度は $15^{\circ}\text{C}$ ～ $20^{\circ}\text{C}$ まで上昇した。混合物を更に30分間



(i) 6-エチル-5-フルオロピリジン-4-(3H)-オン

ナトリウムメトキシド(8.64g, 160mmol)のメタノール(50ml)への溶液に、 $\alpha$ -フルオロプロピオニル酢酸エチル(E.D.Bergmann等、J.Chem.Soc.,1959, 3278及びD.J.Burton等、Tet.Lett.,30, 6113(1989)参照)(12.96g, 80mmol)及びホルムアミジン酢酸塩(8.32g, 80mmol)のメタノール(50ml)への溶液を $0^{\circ}\text{C}$ で添加した。

攪拌した後、水(50ml)の添加により反応を停止し、有機相を分離した。水相をエーテル( $3 \times 50\text{ml}$ )を用いて抽出し、まとめた有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下に濃縮した。得られる液体を大気圧で蒸留して標題化合物(13g), 沸点 $154 \sim 158^{\circ}\text{C}$ を生じた。その特性を $^1\text{H-NMR}$ 分光法により測定した。

【0108】 $^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.25$ (t, 3H,  $J = 10\text{Hz}$ ),  $2.65$ (q, 2H,  $J = 10\text{Hz}$ ),  $7.1$ (t, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ),  $8.3$ (d, 1H,  $J = 8\text{Hz}$ ),  $8.33$ (s, 1H) ppm。

【0109】

製造例2

3-(4-クロロ-5-フルオロピリジン-6-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

【0110】

【化24】

得られる混合物を $0^{\circ}\text{C}$ で1時間、室温で終夜、そして最後に還流下に30分間攪拌した。混合物を冷却して過剰のナトリウムメトキシドを氷酢酸(10g)の添加により中和した。減圧下に反応物を濃縮して、残留物を高温酢酸エチルに溶解し、不溶性の酢酸ナトリウムを濾過により除いて、濾液を減圧下に濃縮した。酢酸エチルを溶離剤

として使用し残留物の「フラッシュ」クロマトグラフィーにより、適当な画分をまとめて蒸発しジエチルエーテルを用いて摩砕した後、標題化合物(5.5 g, 48%)、融点 105~106 °Cを得た。実測値: C, 50.38; H, 4.85; N, 19.63; C<sub>6</sub> H<sub>7</sub> F N<sub>2</sub> O理論値: C, 50.70; H, 4.93; N, 19.72%。

【0111】 標題化合物は製造例7の記載と同様にして製造し得る。

【0112】

(ii) 4-クロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン

(i) 部の生成物(6.4 g, 45mmol)及び塩化ホスホリル(30ml)の混合物を還流下に3時間加熱した。過剰の塩化ホスホリルを減圧蒸留により除き、残留物を氷水に注入した。生じる混合物を塩化メチレン(3×50ml)を用いて抽出し、有機抽出物を水洗して硫酸マグネシウム上で乾燥した。溶媒を減圧下に除いて、得られるオイルを減圧蒸留して標題化合物(4.81 g, 66%)を得た。これは22mmHgの沸点74°Cで、<sup>1</sup>H-NMR分光法により特性を測定した。

【0113】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ=1.3 (t, 3H, J=10Hz)、2.9(q, 2H, J=10Hz)、8.68 (s, 1H) ppm。

【0114】

(iii) 3-(4-クロロ-5-フルオロピリミジン-6-イル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)ブタン-2-オール

LDA(20mmol)のTHF<sup>1</sup>(50ml)への溶液(実施例1で使用の方法と同様にして製造した)に、(ii)部の生成物(3.2 g, 20mmol)のTHF<sup>1</sup>(30ml)への溶液を窒素雰囲気下に-70°Cで15分かかって滴下して添加した。生じた混合物をこの温度で3時間攪拌した。生じた溶液に、1-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノン(4.46 g, 20mmol)のTHF(50ml)への溶液を添加して、混合物を-70°Cに1時間保ち、次いで-50°Cに更に1時間

保った。氷酢酸(1.2 g)の水(10ml)への溶液を添加して反応を停止し、混合物をそのまま室温まで昇温するようにした。有機相を分離し、水相を酢酸エチルを用いて抽出し、有機層をまとめて硫酸マグネシウム上で乾燥して、減圧下に濃縮した。溶離剤として3:2酢酸エチル/ジエチルエーテルを使用してシリカ上で残留物をカラムクロマトグラフィーに付し、適当な画分をまとめて蒸発し、ジエチルエーテルを用いて摩砕した後、先ず標題化合物鏡像異性体対B(0.94 g, 12%)、融点92°Cを得た。実測値: C, 49.93; H, 3.57; N, 18.17; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O理論値: C, 50.06; H, 3.39; N, 18.25%。

【0115】更に溶離して、適当な画分をまとめて蒸発した後、出発物のケトンで汚染した標題化合物鏡像異性体対Aを得た。これをジエチルエーテルから数回再結晶して精製すると融点132°Cの生成物を生じた。実測値: C, 49.93; H, 3.58; N, 18.23; C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>5</sub>O理論値: C, 50.06; H, 3.39; N, 18.25%。

【0116】(1) THFはトルエンに代え得る。

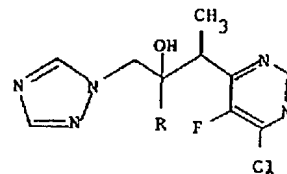
【0117】

製造例3~5

一般式

【0118】




【化25】



の下記に表示した化合物を、出発物として4-クロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン及び適当な1-アリアル-2-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)エタノンを使用し、製造例2(iii)に記載の方法と同様にして製造した。

【0119】

【表4】

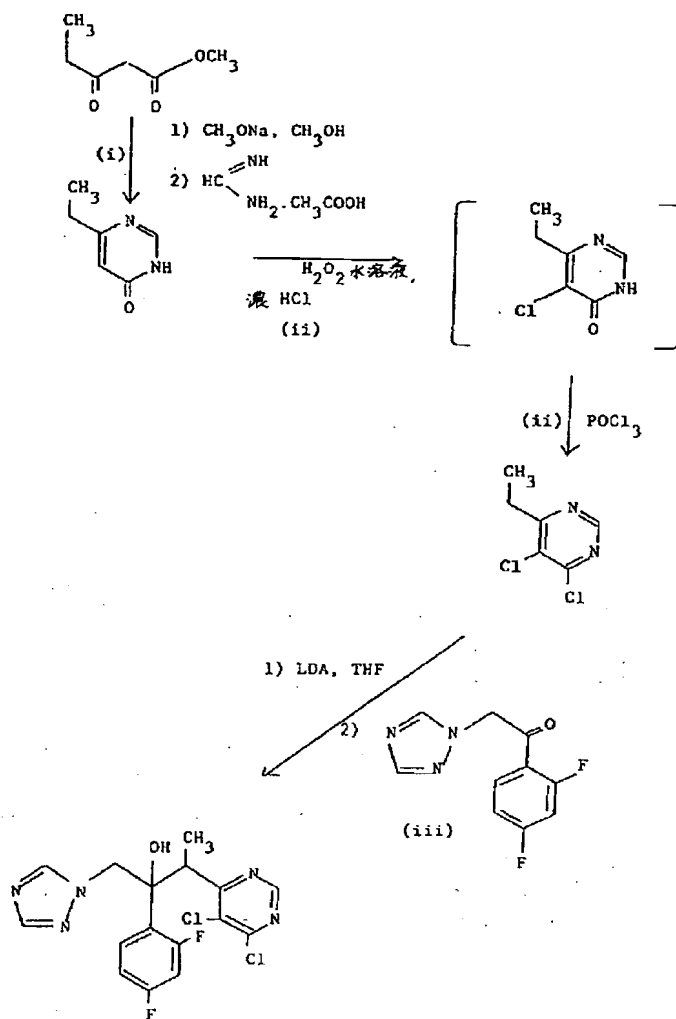
製造例	R	鏡像異性体 対	融点 (°C)	分析結果
3		B	95	実測値: C, 52.22; H, 3.92; N, 19.08; C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O 理論値: C, 52.53; H, 3.83; N, 19.15%.
		A	110	実測値: C, 53.17; H, 4.00; N, 19.27; C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> ClF <sub>2</sub> N <sub>5</sub> O 理論値: C, 52.53; H, 3.83; N, 19.15%.
4		B	118~119	実測値: C, 50.65; H, 3.71; N, 18.12; C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O 理論値: C, 50.28; H, 3.69; N, 18.32%.
		A	119~120	実測値: C, 50.54; H, 3.71; N, 18.16; C <sub>16</sub> H <sub>14</sub> Cl <sub>2</sub> FN <sub>5</sub> O 理論値: C, 50.28; H, 3.69; N, 18.32%.
5		B	123~124	実測値: C, 46.49; H, 3.05; N, 16.69; C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> Cl <sub>3</sub> FN <sub>5</sub> O 理論値: C, 46.12; H, 3.05; N, 16.81%.

製造例 63 - (4, 5-ジクロロピリミジン-6-イ  
ル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1  
H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2

ーオール  
【0120】  
【化26】

35

36

(i) 6-エチルピリミジン-4 (3H)-オン

ナトリウムメトキシド (4.19kg, 77.6mol) 及びホルムアミジン酢酸塩 (3.0kg, 28.8mol) のメタノール (45l) への溶液に、プロピオン酢酸メチル (2.5kg, 19.2mol) のメタノール (10l) への溶液を 5~10℃ でゆっくり添加し、添加中終始 20℃ 以下の温度を保持した。生じた混合物を室温で終夜攪拌した後、濃塩酸の添加により pH を 7 に調整した。反応混合物を減圧下に濃縮して体積を約 10 l とし、水 (10l) で希釈して、2-ブタノン (2×30 l) を用いて抽出した。有機抽出物をまとめて減圧下に体積約 2 l に濃縮し酢酸エチル (4 l) を用いて希釈した。所望の生成物は溶液から晶出し (2.4kg, 70%)、イソプロパノールから再結晶して融点 132~134 °C の生成物を生じた。実測値: C, 58.45 H, 6.37; N, 22.41 ; C<sub>6</sub> H<sub>8</sub> N<sub>2</sub> O 理論値: C, 58.05 ; H, 6.50 ; N, 22.57%。

【0121】

(ii) 4, 5-ジクロロ-6-エチルピリミジン

6-エチルピリミジン-4 (3H)-オン (i) 部の

生成物 (18.6 g, 150mmol) の濃塩酸 (120ml) への溶液に、過酸化水素の水 (18ml) への 30 重量% 溶液を 30~40 °C で 30 分間かけて滴下して添加し (僅か発熱を起した)、生じる混合物を 40℃ で終夜攪拌した。混合物を減圧下に濃縮して、残留物をトルエンに懸濁/溶解し、減圧下にトルエンを除いた。

【0122】残留物をオキシ塩化リン (150ml) に溶解し、還流下に 3 時間加熱した後、過剰のオキシ塩化リンを減圧下に除いた。残留物を氷水に注入し、塩化メチレン (3×50ml) を用いて抽出し、有機抽出物をまとめて水 (30 ml) で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下に溶媒を除き、得られるオイルを減圧蒸留して標題化合物 (5.4 g, 20%) を得た。22mmHg の沸点 104℃ で、<sup>1</sup>H-NMR 分光法により特性を測定した。

【0123】<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.3 (t, 3H, J=10Hz)、3.04 (q, 2H, J=10Hz)、8.75 (s, 1H) ppm。

【0124】

(iii) 3-(4, 5-ジクロロピリミジン-6-イ

ル) - 2 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 1 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ブタン-2-オール

LDA (13.6mmol) の THF (50ml) への溶液 (実施例 1 で使用の方法と同様にして製造した) に 4, 5-ジクロロ-6-エチルピリミジン ((ii) 部の生成物) (2.37 g, 13.3mmol) を -70°C で滴下して添加し、生じる溶液をこの温度で 10 分間攪拌した。1 - (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) エタノン (2.97 g, 13.3mmol) の THF (50ml) への溶液を、反応温度を -50°C 以下に保つような速さで反応混合物に添加した。-70°C で 1 時間、更に -50°C で 1 時間攪拌した後、10% 酢酸水溶液 (11ml) の添加により反応を停止した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル (2×20ml) を用いて抽出し、有機層をまとめて硫酸マグネシウム上で乾燥した。減圧下に溶媒を除去した後、残留物をジエチルエーテル (25ml) を用いて摩砕して、未反応の出発物ケトン (1.7 g) を濾過により除いた。濾液を減圧下に濃縮して、先ず溶離剤として 65 :

35 酢酸エチル/ジエチルエーテルを使用しシリカ上で残留物を「フラッシュ」クロマトグラフィーに付し、適当な画分をまとめて蒸発し、ジエチルエーテルを用いて摩砕した後、標題化合物鏡像異性体対 B の固体 (670mg, 13%)、融点 124°C を得た。実測値: C, 47.78 ; H, 3.33 ; N, 17.13 ; C<sub>16</sub> H<sub>13</sub> Cl<sub>2</sub> F<sub>2</sub> N<sub>5</sub> O 理論値: C, 48.00 ; H, 3.25 ; N, 17.50%。

【0125】更に溶離して、適当な画分をまとめて蒸発し、ジエチルエーテルを用いて摩砕した後、標題化合物鏡像異性体対 A の固体 (527mg, 10%)、融点 137°C を得た。実測値: C, 48.02 ; H, 3.30 ; N, 17.39 ; C<sub>16</sub> H<sub>13</sub> Cl<sub>2</sub> F<sub>2</sub> N<sub>5</sub> O 理論値: C, 48.00 ; H, 3.25 ; N, 17.50%。

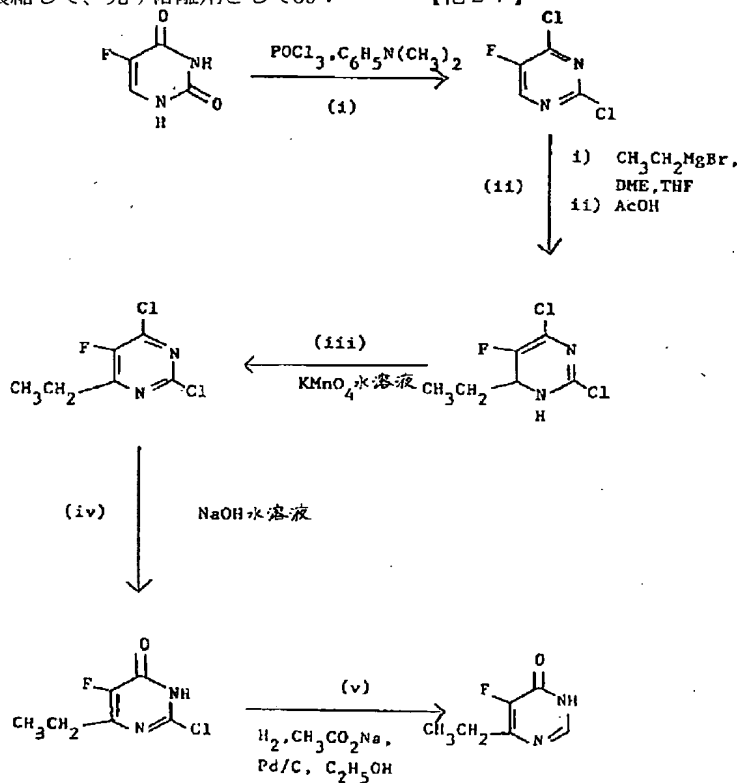
【0126】

製造例 7

6-エチル-5-フルオロピリミジン-4 (3H) -オン

【0127】

【化 27】



(i) 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン

5-フルオロウラシル (20 g) を粉末にしてオキシ塩化リン (141.4 g) に 25°C で添加した。得られるスラリーを 90°C に加熱し、N, N-ジメチルアニリン (37.3 g) を 1 時間かけて添加した。次いで反応物を加熱して 5 時

間還流し、70 g のオキシ塩化リンを蒸留により除いた。次いで混合物を 25°C に冷却し、0°C の 3 N 塩酸 (200ml) 中少しずつ 1 時間かけて入れ、反応を停止した。次いでジクロロメタン (2×70ml) を使用し、混合物から標題化合物を抽出した。ジクロロメタン層をまとめて水 (50ml

1) で洗浄し、真空下に濃縮しオイル (24 g) を得た。これを<sup>1</sup>H-NMR及び質量分析法により特性を測定した。

【0128】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.5 (s, 1 H) ppm.  
質量分析 : m/e = 166。

【0129】

(ii) 2, 4-ジクロロ-1, 6-ジヒドロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン

削ったマグネシウム (4.27 g) をテトラヒドロフラン (56ml) に入れ、プロモエタン (19 g) の THF (19ml) への溶液を5時間かけて添加した。このスラリーに、(i)部の生成物 (24 g) の1, 2-ジメトキシエタン (70ml) への溶液を1時間かけて添加した。氷酢酸 (10 g) を使用し、10℃で反応を停止し、標題化合物の溶液を得て、これを直接次のステップに使用した。

【0130】

(iii) 2, 4-ジクロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン

(ii)部の生成物として得た溶液に過マンガン酸カリウム (23 g) の水 (260ml) への溶液を2時間かけて添加し、反応物の温度を20℃以下に保持した。次いで5 N塩酸 (30ml) を添加し、続いてメタ重亜硫酸ナトリウム (14 g) の水 (42ml) への溶液を添加した。混合物が脱色した後、生成物を酢酸エチル (250ml) 中に抽出した。次いで有機層を濃縮してオイルを得た。オイルをジクロロメタン (50ml) と2 N水酸化ナトリウム (105ml) の間で分配し、有機層を5%ブライン (100ml) を用いて洗浄した。有機層を濃縮して標題化合物の溶液を得、これを直接次のステップに使用した。

【0131】

(iv) 2-クロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン-4 (3H)-オン

(iii)部の生成物として得た溶液に水 (6ml) を添加した。混合物を80℃で攪拌し、4 N水酸化ナトリウム (45 ml) をゆっくり2時間かけて添加した。この時間の最後に反応物を冷却してジクロロメタン (15ml) を用いて洗浄した。次いで水層をジクロロメタン (60ml) に添加し、濃塩酸を用いてpHを1に調整した。有機層を分離して濃アンモニア水溶液を使用しpHを3に調整した。塩化アンモニウムの沈殿を濾過により除き、次いで濾液を15 mlの体積に濃縮して酢酸エチル (150ml) を用いて希釈した。この溶液を30mlの体積に濃縮して、生成した標題化合物の結晶を濾過により捕集して乾燥し (8 g)、次いで<sup>1</sup>H-NMR及び質量分析法により特性を測定した。

【0132】<sup>1</sup>H-NMR (dmsO-d<sub>6</sub>) : δ = 7.3 (交換可能)、2.4 (m, 2 H), 1.1 (t, 3 H) ppm

m。

【0133】質量分析 : m/e = 176。

【0134】

(v) 6-エチル-5-フルオロピリミジン-4 (3H)-オン

(iv)部の生成物 (6 g) のエタノール (60ml) 溶液に酢酸ナトリウム (5.5 g) 及び5%パラジウム-炭 (0.6 g) を添加した。混合物を3気圧で8時間水素化した。触媒を濾過により除いて、濾液を10mlの体積に濃縮し、次いで水 (2ml) 及びジクロロメタン (80ml) と混合した。トルエン (32ml) を添加して、溶液を5~6mlの体積に濃縮し、次いで更にトルエン (8ml) と混合した。析出した標題化合物の結晶を濾過により単離して、<sup>1</sup>H-NMR及び質量分析法により特性を測定した (収量 = 3.9 g)。

【0135】

<sup>1</sup>H-NMR (dmsO-d<sub>6</sub>) : δ = 8.0 (s, 1 H), 2.5 (m, 2 H), 1.15 (t, 3 H) ppm.  
質量分析 : m/e = 142。

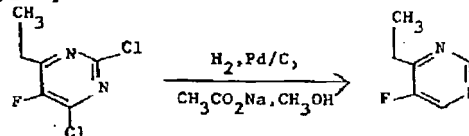
【0136】

製造例8

4-エチル-5-フルオロピリミジン

【0137】

【化28】



2, 4-ジクロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン (10 g) (製造例7 (iii) 参照)、酢酸ナトリウム (8.83 g)、5%パラジウム-炭 (50%「湿潤」、2 g) 及びメタノール (30ml) の混合物を50℃、3気圧で5時間水素化した。得られるスラリーをセルロース質の濾過助剤を介し慎重に濾過しパッドを更にメタノール (5 ml) を用いて洗浄した。得られる橙色の濾液を64℃、大気圧で蒸留し、無色の留出物を得た。これを水 (300ml) とエーテル (40ml) の間で分配し、2つの相を分離した。有機相を水 (4×50ml) で洗浄して、MgSO<sub>4</sub> 上で乾燥し、室温で減圧下に溶媒を除去して標題化合物を淡黄色液体 (2.2 g) として得た。

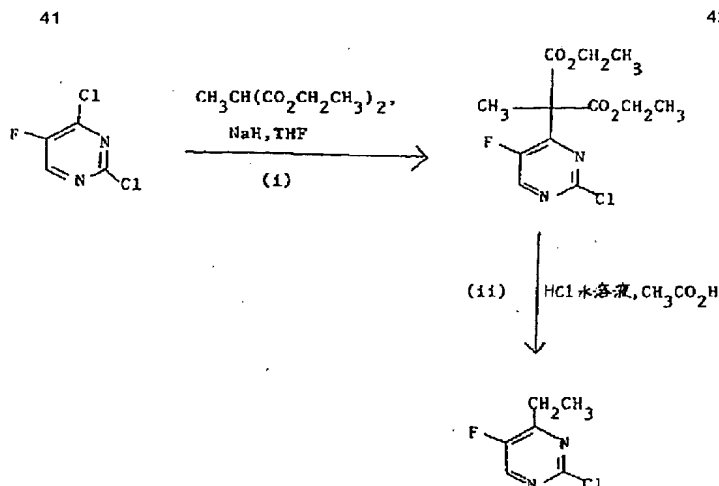
【0138】

製造例9

2-クロロ-4-エチル-5-フルオロピリミジン

【0139】

【化29】



(i) 2-メチル-2-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-1, 3-プロパン二酸ジエチルエステル

水素化ナトリウム (60%オイル分散液, 2.8 g) とメチルマロン酸ジエチル (6 g) を THF (200ml) 中で -10℃ で反応させた。30分後 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (5 g) (製造例7参照) の THF (25ml) への溶液を -10℃ で30分かけて添加した。反応物をジクロロメタン (200ml) と水 (200ml) の間で分配し、酢酸を用いて酸性にし、層を分離した。有機層を減圧下に濃縮してオイルとし、ジクロロメタンを溶離剤として使用してシリカゲル上でクロマトグラフィーを行った。これにより適当な画分をまとめて蒸発した後、標題化合物 (9 g) を得た。これについて <sup>1</sup>H-NMR 及び質量分析法を使用して特性を測定した。

【0140】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.5 (d, 1H), 4.6 (m, 4H), 1.9 (s, 3H), 1.3 (t, 3H) ppm。

【0141】 質量分析 : m/e = 304。

【0142】

(ii) 2-クロロ-4-エチル-5-フルオロピリミジン

(i) 部の生成物 (3.2 g) を酢酸 (25ml) に溶解して 5 N HCl (10ml) を用いて希釈した。混合物を 100℃ に 16時間加熱した後、混合物を冷却して水 (30ml) とジクロロメタン (45ml) の間に分配した。ジクロロメタン層を分離して、減圧下に乾燥濃縮してオイルを得た。標題化合物をジクロロメタンを溶離剤として使用し、シリカゲル上のクロマトグラフィーにより単離した。生成物は <sup>1</sup>H-NMR 及び質量分析法により特性を測定した (収

量=350mg)。

【0143】 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ = 8.4 (s, 1H), 2.9 (m, 2H), 1.3 (t, 3H) ppm。

【0144】 質量分析 : m/e = 160。

【0145】

【発明の効果】

#### 毒性試験

本明細書の実施例7の生成物 (鏡像異性体対B) をラットの7日間毒性試験及びビヌの14日間毒性試験で評価した。予測の治療に要する適量ではいずれの試験でも毒性は観察されなかった。

【0146】

マウスでのアスペルギルスフミガーツスに対するインビボ活性の判定

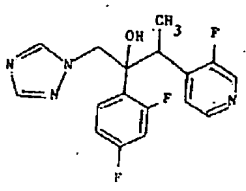
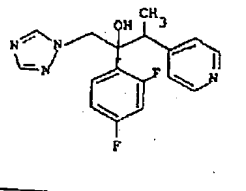
本明細書の11ページ以下に概説した一般的試験手順を使用し、マウスの一群をとアスペルギルスフミガーツスの菌株により接種した。次いでそれぞれのマウスを被検化合物を用いて 20mg/kg b.i.d. の標準用量で5日間処理した。次いで10日目マウスについて判定を行った。

【0147】 活性はマウスの未処理群が死んだ後も生存している処理群のマウスに基づき、かつ感染症の治癒したマウスの数にも基づく。

【0148】 本発明の特定の実施例に記載の2個の化合物及び特開平 2-104583の特定の実施例に記載の2個の化合物を使用した比較試験で得られた結果を次表に示す。

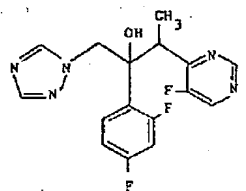
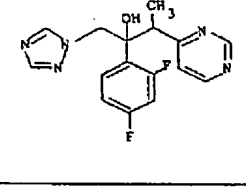
【0149】

【表5】

被検化合物の説明	構 造	生 存 率 (5頭のマウスの被検集団中の頭数として表示)	治 癒 (1) (5頭のマウスの被検集団中の頭数として表示)
実施例2, 鏡像異性体 対 B		5/5	5/5
実施例2, 「鏡像異性体対B」 特開平2-104583		4/5	0/5 (2)

【0150】

【表6】

被検化合物の説明	構 造	生 存 率 (5頭の被検集団中の頭数として表示)	治 癒 (1) (5頭のマウスの被検集団中の頭数として表示)
実施例7, 鏡像異性体 対 B		5/5	4/5
実施例3, 「鏡像異性体対B」 特開平2-104583		3/5	0/5 (2)

(1) 「治癒」とは10日目に感染症が全く無くなっている状態と定義する。

【0151】(2) これらの場合にはマウスは前記定義の

ような「治癒」をしていなかったけれども、感染症の進行は著しく低下した。